

1/67/8  
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0003220991

WPI ACC NO: 1984-021526/ 198404

Cataplasm for gum mucous - comprises active ingredient impregnating water soluble or swellable polymer e.g. gelatin laminated on non woven fabric e.g. of nylon

Patent Assignee: TEIKOKU SEIYAKU KK (TEIK-N)

Inventor: KAWADA T; YAMASHITA S

Patent Family (2 patents, 1 countries)

Patent                      Application

Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update
JP 58213709	A	19831212	JP 198296805	A	19820605	198404 B
JP 1993007369	B	19930128	JP 198296805	A	19820605	199307 E

Priority Applications (no., kind, date): JP 198296805 A 19820605

#### Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing	Notes
--------	------	-----	----	-----	--------	-------

JP 58213709	A	JA	6	0		
-------------	---	----	---	---	--	--

JP 1993007369	B	JA	5		Based on OPI patent	JP 58213709
---------------	---	----	---	--	---------------------	-------------

#### Alerting Abstract JP A

Cataplasm comprises sheet like active ingredient layer laminated on a flexible supporting layer. The active ingredient layer compsn. contains pharmaceutically active ingredient and water-soluble or water-swelling polymer.

The polymer includes polyvinyl alcohol, gelatin, agar, starch xanthan gum, gum arabic, sodium aginate, pectin, methyl cellulose, ethyl methyl cellulose, propyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, CMC, polyvinyl pyrrolidone, casein, etc. The supporting layer is made of non-woven fabric of nylon, vinylon, etc., paper, PVC sheet, polyurethane film EVA copolymer film, and other plastic film. The layer has thickness of 10 to 100 microns. The active ingredient includes anti-biotics, enzyme, analgesics, anti-inflammatory agent, tranquillizing agent, anti-convulsant, anti-tumour agent, etc.

The catalplasma strongly adheres to the gum mucous, and is not decomposed by saliva, etc.

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-213709

(43)Date of publication of application : 12.12.1983

(51)Int.Cl.

A61K 9/00

(21)Application number : 57-096805

(71)Applicant : TEIKOKU SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 05.06.1982

(72)Inventor : KAWADA TERUSHIGE  
YAMASHITA SHINSUKE

## (54) APPLICATION AGENT FOR GUM MUCOSA

## (57)Abstract:

PURPOSE: The titled application agent capable of being kept in the oral cavity for a long time without being affected by the influence of spittle, absorbing a drug in the gum effectively, obtained by laminating a composition containing a water-soluble or water-swelling high polymer and the drug to a flexible substrate in a sheet form.

CONSTITUTION: A composition containing a water-soluble or water-swelling high polymer substance and a drug is laminated to a flexible substrate (e.g., nonwoven fabric, plastic film), to give the titled application agent. A combination of gelatin, agar, etc. having gel-forming ability and polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, cellulose derivative, etc. having film-forming ability is preferable as the high polymer substance. Not only a remedy for pyorrhea alveolaris, stomatitis, etc. but also nitroglycerin, etc. may be used as the drug. Consequently, it can be used as a preventive for angina pectoris, etc., and the application agent is useful not only for the surroundings of the gum, but also for a preventive and remedy for diseases of the whole body.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

ky 8

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—213709

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/00

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

⑭ 公開 昭和58年(1983)12月12日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 歯肉粘膜用貼付剤

⑯ 特 願 昭57—96805

⑰ 出 願 昭57(1982)6月5日

⑱ 発 明 者 河田照茂  
徳島市八万町下福万128—71

⑲ 発 明 者 山下伸典  
徳島市八万町大坪221—1

⑳ 出 願 人 帝國製薬株式会社  
香川県大川郡大内町三本松567  
番地

㉑ 代 理 人 弁理士 青山葆 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

歯肉粘膜用貼付剤

2. 特許請求の範囲

(1) 柔軟性のある支持体上に水溶性または水膨潤性高分子物質の1種または2種以上から主となる組成物に薬物を配合した薬剤層用組成物をシート状に積層して薬剤層を成形させたことを特徴とする歯肉粘膜用貼付剤。

(2) 該水溶性または水膨潤性高分子物質がポリビニルアルコール、ゼラチン、寒天、デンプン、キサンタンガム、アラビアゴム、トラガカントゴム、カラヤゴム、エコーガム、ローカストビーンガム、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、メチルビニルエステル、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カゼイン、アルブミ

ン、キチン、ポリアクリル酸ナトリウムおよびその架橋体から選ばれる前記第(1)項の貼付剤。

(3) 該水溶性または水膨潤性高分子物質が、ゼラチン、寒天、アルギン酸ナトリウムから選ばれるゲル形成能を有する高分子物質の1種または2種以上と、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、セルロース誘導体から選ばれるフィルム形成能を有する高分子物質の1種または2種以上との組合わせからなる前記第(1)項の貼付剤。

(4) 該薬剤層が水分含量20%以下まで乾燥されている前記第(1)項の貼付剤。

(5) 該薬剤層用組成物に、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブタンジオールおよびソルビトールから選ばれる軟化剤の1種または2種以上を該組成物全量に基づいて0~70重量%配合した前記第(1)~(4)項のいずれか1つの貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は歯肉粘膜用貼付剤、さらに詳しくは柔軟性支持体上に薬物を含有させた薬剤層をシート

状に成形してなり、歯肉粘膜によく接着し、唾液などにより溶解、崩壊して飲み下される恐れがなく長時間歯肉上に保持されうる歯肉粘膜用貼付剤に関する。

従来より、口腔内疾患、例えば歯槽膿漏、口内炎、歯痛などに対し種々の薬物を軟膏、液剤などの形で局所塗布されているが、このような方法では塗布後、短時間のうちに唾液などに溶解して飲み下されてしまい長時間の薬効が期待できない。また口腔粘膜からの薬物吸収を目的としてトローチ剤、パツカル剤なども用いられており、そのうちトローチ剤は主として口腔内疾病に対して局所的に作用させるものであり、パツカル剤は口腔粘膜から薬物を徐々に吸収させて全身作用をもたらすことを目的としているが、これらはいずれも口腔内の保有時間が比較的小さいため薬物吸収量の点でかならずしも充分といえない。

さらに全身的作用を目的とする薬物の投与には経口投与、注射などが一般的であるが、経口投与では消化管における分解の早いものや吸収されて

が50～60%と高く濡れ状態の歯肉粘膜への接着性が乏しいためすぐに剥れてしまう欠点があるのみならず、その厚みが大きいため適用に際し違和感が著しい。またテープ剤のように水分を含まず強力な接着力を有する接着剤を配合したものでは接着力が強すぎるため歯肉をいためるほか、唾液による濡れのため早急に接着力を失ない長時間歯肉粘膜上に保持させることが困難である。

本発明者らは、これら皮膚に適用されている貼付剤と異なり、歯肉粘膜に適用した場合にも唾液による濡れにも影響されず長時間貼付が可能でありしかも歯肉に対する刺激や装着時に違和感のない歯肉粘膜用貼付剤をえるべく種々研究を重ねた結果、柔軟性を有する支持体上に薬物を含有する特定の薬剤層をシート状に積層成形してえられる貼付剤が、歯肉粘膜に適用した場合にも唾液などの影響を受けることなく長時間口腔内に保持することができ、歯肉上の炎症部位を物理化学的刺激から保護するとともに薬物を効率的に吸収し、局所的ならびに全身的な薬物投与に優れたものであ

も体内での代謝の早いものの場合に適當でなく、また注射では副作用のため投与しえない場合も多い。近年においてそのような問題のある薬物の新しい投与経路として経皮吸収が注目され皮膚表面に薬物を含有するテープ剤、パツ剤などの各種貼付剤を貼り、薬物を皮膚表面から吸収させることが提案されている。しかしながら、このような経皮吸収、ことに表皮からの吸収の場合、皮膚の角質層の個人差、年令差、性別、貼付部位、貼付後の状態などにより薬物の吸収量、吸収速度が大きく影響を受ける欠点がある。

このような事情のもとに、本発明者らは口腔内の歯肉粘膜からの薬物の吸収が比較的良好なことに着目し、これに薬物含有貼付剤を適用することにより局所的のみならず全身的に作用しうると考え、歯肉粘膜用貼付剤について検討した。しかしながら歯肉は常に唾液などによつて濡れた状態にあるため、従来皮膚に適用されている貼付剤ではそのまま歯肉粘膜に適用するには種々の難点を有する。例えば、パツ剤などでは一般に水分含量

ることを見出し、本発明を完成するに至つた。

すなわち、本発明は柔軟性のある支持体上に水溶性または水膨潤性高分子物質の1種または2種以上から主としてなる組成物に薬物を配合してなる薬剤層をシート状に積層成形させてえられる歯肉粘膜用貼付剤を提供するものである。

本発明で用いられる支持体としては、ナイロン、ビニロンなどで作られる不織布、リント布、紙、塩化ビニルフィルム、ポリウレタンフィルム、エチレン-酢酸ビニル共重合体フィルム、その他のプラスチックフィルムなど柔軟性を有するものはすべて用いられ、また紙などの耐水性に乏しいもの場合は表面に常法によつて保護コーティングを行なつたものが好ましい。その厚みはとくに制限されないが、口腔内に貼付剤を適用した場合に異物感を与えないようにできるだけ薄いものが好ましく、例えば10～100μ、さらに好ましくは20～70μ程度のものが選ばれる。

薬剤層形成用の基剤組成物に用いられる水溶性または水膨潤性高分子物質としては、ゼラチン、

カゼイン、アルブミン、キチン、寒天、デンプン、キサンタンガム、アラビアゴム、トラガカントゴム、カラヤゴム、エコーガム、ローカストビーンガム、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸アンモニウムなどのポリアクリル酸およびそのアルカリ金属塩、カルボキシビニルポリマー、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸などのポリアミノ酸類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ナトリウムの架橋体、ポリビニルアルコール架橋体、デンプン-アクリル酸グラフト重合体などが挙げられる。これら水溶性高分子物質は1種以上、好ましくは2種以上を適宜組合せてゲル形成能および膜形成能を与えるようにする。好ましい組合せは、ゼラチン、寒天、アルギン酸ナトリウムなどのゲ

好ましくは5～50%の割合で配合される。この軟化剤を過度に多量に配合すると薬剤層の崩壊、溶解時間の短縮などをもたらし、長時間の貼付に適さなくなるため好ましくない。

薬剤層用基剤組成物を調製するには、上記の水溶性または水膨潤性高分子物質、軟化剤などを精製水中に加えて加温下に攪拌してペースト状とする。この場合、水溶性または水膨潤性高分子物質100重量部当り、通常、水10～100重量部が用いられる。

この薬剤層用基剤組成物に、その調製工程中もしくはペースト状としたのち、所望の薬物を配合させて薬剤層用組成物をえる。

用いられる薬物としては、歯槽膿漏などに用いられるセファレキシム、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、 $\alpha$ -アミラーゼ、クロラムフェニコールなど、口内炎、歯痛などに用いられるエビジヒドロコレステリン、三酸化クロム、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフエナツクナトリウム、パラ

ル形成能を有する水溶性高分子物質とポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、セルロース誘導体などのフィルム形成能を有する水溶性高分子物質とからなり、その配合割合は、用いられる水溶性高分子物質の種類にもよるが、一般にゲル形成能高分子物質：フィルム形成能高分子物質＝1：9～9：1（重量比、以下同じ）、好ましくは3：7～7：3である。

この薬剤層用基剤組成物は、貼付剤を歯肉上の彎曲した部分に適用した場合にも充分に貼着されうるために、それ自体も充分な柔軟性を有していることが好ましく、この目的のために基剤組成物にグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブタンジオール、ソルビトールなどの軟化剤を1種または2種以上組合せて配合することが好ましい。とくに好ましい軟化剤は、グリセリンまたはプロピレングリコールの単独、またはグリセリンとソルビトールの組合せである。このような軟化剤は薬物層用組成物全重量に基づいて0～約70%（重量%、以下同じ）、

アミノ安息香酸エチル、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、塩化亜鉛、塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、ソルコセルルなどが挙げられる。さらに、狭心症発作時にその治療薬として舌下錠の形で用いられているニトログリセリンも適用でき、しかもこのニトログリセリンは吸収されたのち体内代謝が早いため予防薬として用いることは困難であつたが、これを歯肉粘膜用貼付剤として用いることにより長時間にわたつて継続的に吸収させることができるため、例えば就寝前に歯肉上に貼付しておくことにより夜明け前の発作なども未然に防ぐことができるなど予防薬としての利用も可能となる。この種の薬物として、ニトログリセリンのほか、プロスタグランジン、ニフェジピンなどが挙げられる。本発明の貼付剤用薬物として上記のほか各種の薬物が適用され、例えば、アモキシシリン、エリスロマイシン、セファゾリンナトリウム、アンピシリンなどの抗生物質類、メフェナム酸、イブプロフェン、塩酸チアラミドなどの解熱鎮痛消炎剤、塩酸クロルプロマジン、塩酸ク

ロルジアゼボキシド、オキサゾラム、ジアゼパム、塩酸イミプラミン、スルピリド、ハロペリドールなどの精神神経用剤、臭化ブチルスコポラミン、塩酸トリベリゾン、フロプロピオンなどの鎮痙剤、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、塩酸プロメタジン、マレイン酸クロルフェニラミンなどの抗ヒスタミン剤、ジゴキシン、プロスシラリジン、塩酸エチレフリン、ユビデカレンなどの強心剤、塩酸アルブレノロール、塩酸プロプラノロール、ビンドロール、ジソピラミドなどの不整脈用剤、トリクロルメチアジド、スピロノラクトン、トリウムテレン、フロセミドなどの利尿剤、塩酸ヒドララジン、塩酸エカラジン、メチルドパ、レシナミン、塩酸クロニジンなどの血圧降下剤、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、ジビリダモール、イノシトールヘキサニコチネートなどの血管拡張剤、シチコリン、塩酸メクロフェノキサート、ベントキシフィリン、ニコチン酸トコフェロールなどの循環器官用薬、塩酸エフェドリン、塩酸クロルブレンナリン、クエン酸カルベ

タベンテンなどの鎮咳祛痰剤、ゲファルナート、スルピリド、ソルコセルルなどの消化性潰瘍用剤、メトクロプラミドなどの消化器官用薬、デキサメタゾン、プレドニソロンなどの副腎ホルモン剤、ビタミンA、D、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、C、Kなどのビタミン剤、キモトリプシン、セラチオペプチターゼ、塩化リゾチームなどの酵素製剤、塩酸プロカルバジン、テトラヒドロフリルフルオロウラシル、塩酸ブレオマイシンなどの抗悪性腫瘍剤、ナリジクス酸、ピロミド酸などの化学療法剤、さらに、インシュリン、ウロキナーゼ、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -インターフェロンなどが挙げられる。これら薬物の配合量は、その種類、所望の効果などによつても異なるが、一般に薬剤層用組成物全重量に基づいて0.1~10%、好ましくは1~5%の範囲から選ばれる。

上記薬剤層用組成物にはさらに甘味料、香料、着色剤などの各種添加剤を適宜配合してもよい。

かくしてえられたペースト状組成物を適当な支持体上に展延塗布し、乾燥して薬剤層を成形させ

る。薬剤層の厚みはとくに制限されないが通常約50~2000 $\mu$ 、好ましくは200~1000 $\mu$ （いずれも水分含量約10~20%程度まで乾燥させた状態にて）の範囲である。このようにしてえられた積層物を所望の大きさに裁断して貼付剤がえられる。

上記のようにしてえられた支持体層と薬剤層とからなる歯肉粘膜用貼付剤は、その薬剤層の水分含量が20%以下、通常10~20%まで乾燥されており、その状態では通常の皮膚用貼付剤のような表面粘着性を有せず、とくに保護フィルムを設ける必要はないが、衛生上の観点から、所望によりポリエチレンフィルム、セロファンフィルムなどの保護フィルムを薬剤層の上に貼り合せ、用時にこの保護フィルムをはがしたのちに歯肉上に適用するようにしてもよい。

本発明の歯肉粘膜用貼付剤は、上述したとおり、表面粘着性がないため取扱いが容易であり、歯肉粘膜に貼り付けたとき、歯肉粘膜上に付着している唾液を吸収し、薬剤層中の水溶性または水膨潤

性高分子物質によつて粘着性を発揮し、しかも唾液などによつて貼付剤が破壊を受けることなく数~20時間もの長時間歯肉上に保持しておくことが可能であつて、歯肉の高薬物吸収性と相俟つて、効率的かつ継続的に薬物を吸収させることができ、歯肉上ならびにその周辺における局所的疾病のみならず全身的な疾病の予防、治療薬として有用である。

つぎに実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

薬剤層用組成物：

成分	重量部
ゼラチン	40
セルロースアセテートフタレート	20
ヒドロキシプロピルセルロース	50
精製水	100
カルボキシメチルセルロース	30
グリセリン	60

## セフアレキシシ

上記成分中、ゼラチン、セルロースアセテート、フタレート、ヒドロキシプロピルセルロースおよび精製水をニーダー内で60℃に加熱溶解させる。別容器にてカルボキシメチルセルロース、グリセリンおよびセフアレキシシを十分に混合し、その混合物を上記ニーダー内に加え、均一になるまで十分に練合してペースト状の薬剤層用組成物をえる。

上記ペースト状組成物を片面エバフィルムでコーティングした不織布上に500g/m<sup>2</sup>の割合で展延し、水分20%となるまで室温に放置して乾燥させたのち、所定のサイズ(4cm×1cm)に裁断して貼付剤をえる。

このようにしてえられた貼付剤を用いて歯槽膿漏の患者に適用してその効果を試験した。

すなわち、歯槽膿漏を有する20才以上の患者10名に1日3回食後に貼付、食前に剥がす方法で貼付薬を貼り(その都度新しい貼付薬を使用)、患者の歯肉上の炎症を4日間観察した。比較例と

## セフアレキシシ

上記成分を用い実施例1と同様にして、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロースおよび精製水をニーダー内で加熱溶解させ、これに別容器にて混合した残りの成分の混合物を加えて練合してペースト状の薬剤層用組成物をえる。これを実施例1と同様にして貼付剤をえる。

## 実施例3

薬剤層用組成物：

成分	重量部
ゼラチン	30
ポリビニルアルコール	40
カラヤゴム	40
精製水	100
グリセリン	60
カルボキシメチルセルロースナトリウム	20
ポリアクリル酸ナトリウム	20
セフアレキシシ	16

実施例1と同様にして、上記成分中ゼラチン、

して別の同様の患者10名についてセフアレキシシの500mgカプセルを1日2回経口投与と同様に観察した。その結果を次表に示す。

	著効・有効	無効	不明
貼付剤	8	1	1
カプセル剤	9	1	-

上記結果から明らかなように、本発明の歯肉粘膜用貼付剤では薬効成分のセフアレキシシの用量が経口投与用カプセル剤に比べて約1/30であるにもかかわらずほぼ同等の効果が達成された。

## 実施例2

薬剤層用組成物：

成分	重量部
ゼラチン	20
ポリビニルアルコール	40
ヒドロキシプロピルセルロース	40
精製水	100
ポリアクリル酸ナトリウム	20
グリセリン	80

ポリビニルアルコール、カラヤゴムおよび精製水をニーダー内で加熱溶解させ、これに別容器にて混合した残りの成分の混合物を加えて練合してペースト状の薬剤層用組成物をえる。これを実施例1と同様に処理して貼付剤をえる。

## 実施例4

薬剤層用組成物

成分	重量部
ゼラチン	18
ポリビニルアルコール	10
ポリビニルピロリドン	5
精製水	140
カラヤゴム	25
グリセリン	20
ポリエチレングリコール400	30
酢酸ビニル	15
天然チクル	15
セフアレキシシ	16

上記成分を用い、実施例1と同様にして溶解練合し、ペースト状薬剤層用組成物をえる。これを

実施例 1 と同様にして貼付剤をえる。

#### 実施例 5

##### 薬剤層用組成物

成分	重量部
カルボキシビニルポリマー	30
ポリアクリル酸ナトリウム	30
カルボキシメチルセルロース	
ナトリウム	20
グリセリン	40
ポリエチレングリコール	180
インドメタシン	20

上記成分を用い、実施例 1 と同様にして約 70℃にて加温練合し、均一なペースト状組成物をえ、これを実施例 1 と同様に処理して貼付剤をえる。

#### 実施例 6

##### 薬剤層用組成物

成分	重量部
ゼラチン	18
ポリビニルアルコール	13
精製水	160

カルボキシビニルポリマー	10
アルギン酸ナトリウム	5
グリセリン	20
ポリエチレングリコール	30
酢酸ビニル	10
天然チクル	10
インドメタシン	20

上記成分中ゼラチン、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、酢酸ビニル、天然チクルおよび精製水を、実施例 1 と同様にしてニーダー内で充分加温溶解する。別容器にてカルボキシビニルポリマーをポリエチレングリコールに混合し、その混合物を上記ニーダーに加え、均一になるまで充分に練合してペースト状の薬剤層用組成物をえる。これを実施例 1 と同様に処理して貼付剤をえる。

特許出願人 帝國製薬株式会社

代理人 弁理士 青山 孫 ほか 1 名